

5. Evaluation of plasma serotonin concentration in acute appendicitis / U. Kalra [et al] // *Indian J Gastroenterol.* – 1997. – V. 16. – № 1. P. 18 - 19.
6. Ratzenhofer M. The amphicrine (endo-exocrine) cells in the human gut, with a short reference to amphicrine neoplasias / M. Ratzenhofer // *Acta Morphol Acad Sci Hung.* – 1980. – V. 28. – № 1 – 2. P. 37-58.
7. Serotonin - immunoreactive cells in the lamina propria plexus of the appendix / J. Rode [et al] // *Hum Pathol.* – 1983. – V. 14. – № 5. – P: 464 - 469.
8. Serotonin and its possible role in the painful non-inflamed appendix / AP. Dhillon, J. Rode J. // *Diagn Histopathol.* – 1983. – V. 6. – № 3 – 4. – P. 239 - 246.
9. The value of 5-hydroxy indole acetic acid measurement in spot urine in diagnosis of acute appendicitis / Ml. Oruc [et al] // *East Afr Med J.* – 2004. – V. 81. – № 1. – P. 40 - 41.
10. Urinary 5-hydroxy indole acetic acid as a test for early diagnosis of acute appendicitis / S. Bolandparvaz [et al] // *Clin Biochem.* – 2004. – V. 37. – № 11. – P. 985 - 989.

**А.Р. Плоцкий, Т.Ю. Егорова,
Л.Н. Сидорова**

УО «Гродненский государственный
медицинский университет»

г.Гродно

Оценка уровня гомоцистеина в плазме беременных женщин с врожденными пороками развития плода

Гомоцистеин - серосодержащая аминокислота, участвующая в синтезе цистеина, трансметилировании ДНК, белков и липидов, в биосинтезе нейротрансмиттеров. Нормальный уровень гомоцистеина в плазме составляет 5 - 15 мкмоль/л. Повышение уровня гомоцистеина может приводить к осложнениям беременности и возникновению пороков развития плода.

Уровень гомоцистеина определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. У беременных группы сравнения выявлена умеренная гипергомоцистеинемия, что может быть результатом неадекватной прегонцептивной подготовки. Беременные женщины, у плодов которых выявлены врожденные аномалии, имели достоверно более высокий уровень гомоцистеина.

Ключевые слова: гомоцистеин, пороки развития.

летального исхода требуется проведение хирургического лечения, реабилитационных мероприятий и, соответственно, серьезных затрат в социальной сфере. Поэтому не вызывает сомнения необходимость своевременной и качественной диагностики пороков развития плода.

В настоящее время ведущим методом пренатальной диагностики врожденных пороков развития у плода является ультразвуковое исследование. С помощью данного метода можно диагностировать до 70 - 80% врожденных пороков развития [3]. Несмотря на все достоинства ультразвуковой диагностики, ее возможности ограничены. Трудности в своевременной диагностике врожденных аномалий создают маловодие, выраженная угроза прерывания беременности, "неудобное" для исследователя положение плода, избыточная масса тела у пациентки, поздняя манифестация врожденных аномалий (особенно пороков сердца и скелетных дисплазий). Значительную роль играют качество ультразвуковой аппаратуры и опыт исследователя [7]. Инвазивные процедуры (амниоцентез, биопсия ворсин хориона) являются достаточно эффективными и позволяют проводить диагностику хромосомных болезней. Однако на долю хромосомных аномалий приходится 0,5 - 0,7% всей врожденной патологии [4], поэтому с экономической точки зрения инвазивные процедуры целесообразно проводить только при наличии четких критериев, устанавливаемых с помощью скрининга. Биохимические методы диагностики практически не распространены в повседнев-

Введение

Среди причин перинатальной смертности в Республике Беларусь врожденные пороки развития плода устойчиво занимают ведущие позиции, пропуская вперед лишь внутриутробные инфекции и состояния, характерные для перинатального периода [6]. Встречаемость врожденных аномалий плода не имеет тенденции к снижению. Подобная ситуация характерна не только для Беларуси, но и для России [5]. Врожденные пороки развития являются одной из причин детской инвалидности, уступая только неврологическим и психическим заболеваниям [1]. При отсутствии

ной деятельности акушеров-гинекологов и генетиков. Исключение составляет лишь исследование уровня альфа-фетопroteина для диагностики определенного круга патологии. Пренатальное изучение других биохимических показателей (активность ферментов, уровень патогенных метаболитов) представляет определенные сложности и проводится лишь при обоснованном подозрении на наличие наследственной патологии.

В последнее время в литературе значительное внимание уделяется роли гомоцистеина в возникновении пороков развития плода, а также обсуждается его участие в патогенезе осложнений беременности.

Гомоцистеин - серосодержащая аминокислота, занимающая ключевые позиции в метаболизме метионина и цистеина, в биосинтезе гормонов и нейромодуляторов, а также в транسمетилировании белков, липидов и ДНК. Кроме того, гомоцистеин изменяет активность ферментов и участвует в химической модификации белков. Источником этой аминокислоты в клетке служит метионин, который предоставляет метильную группу для S-аденозилметионина (SAM) и превращается в гомоцистеин. В свою очередь SAM рассматривается в качестве универсального донора метильных групп для многочисленных метилтрансфераз. Метилирование наряду с ацетилированием является основой таких процессов, как экспрессия гена, трансляция белка, хемотаксис, клеточная дифференцировка, стабилизация ДНК, синтез фосфолипидов и нуклеиновых кислот [10]. У человека обнаружено около 40 SAM-зависимых метилтрансфераз, а сам S-аденозилметионин принимает участие более чем в 100 реакциях метилирования липидов, белков и ДНК [8]. Следствием гипометилирования ДНК является нестабильность хромосом, что способствует мутагенезу. Поэтому роль гомоцистеина в патогенезе врожденных пороков развития может быть значительной, учитывая его тесную связь с биохимическими реакциями, участвующими в реализации генетического кода.

Являясь для клетки токсичным продуктом, гомоцистеин подвергается либо реметилированию в метионин (для этих реакций необходимы фолиевая кислота и кобаламин, а ключевыми ферментами являются метионинсинтаза и метилентетрагидрофолатредуктаза), либо вовлекается в синтез цистеина (необходимым коферментом служит витамин B₆, а основным ферментом этой метаболической цепочки выступает цистатионин-β-синтаза). При низких концентрациях гомоцистеина преобладают реакции реметилирова-

ния, а при высоких наблюдается синтез цистеина и элиминация гомоцистеина из клетки [10]. При поступлении в кровь гомоцистеин сразу же окисляется с образованием дисульфидных связей. Общий гомоцистеин (tHcy) плазмы состоит из окисленной (99%) и восстановленной (1%) форм. Около 75 - 80% общего гомоцистеина находится в связанном с белками плазмы состоянии. Уровень гомоцистеина в плазме взрослого человека колеблется от 5 до 15 мкмоль/л, составляя в среднем 10 мкмоль/л. Повышение содержания гомоцистеина в плазме трактуется как умеренная (16 - 30 мкмоль/л), средняя (31 - 100 мкмоль/л) и тяжелая, или выраженная (более 100 мкмоль/л) гипергомоцистеинемия [9].

Концентрация гомоцистеина в плазме зависит от таких факторов, как характер питания, прием медикаментов, возраст, пол, генетически обусловленные повреждения ферментных систем, участвующих в метаболизме гомоцистеина. На протяжении беременности уровень гомоцистеина практически не изменяется [9], а отмечаемое его снижение можно объяснить изменениями объема циркулирующей крови. Повышение уровня гомоцистеина при беременности может приводить к увеличению частоты спонтанных аборт, задержке внутриутробного развития плода, гипертензивным расстройствам, тромбофилическим состояниям, но литературные данные об этом противоречивы [2]. Доказана роль гомоцистеина в возникновении пороков нервной трубки (анэнцефалия, spina bifida), что связывается с дефицитом фолатов [12].

Цель работы - определить уровень гомоцистеина в плазме беременных с нормальным развитием плода и при наличии врожденных пороков развития плода.

Материалы и методы

Основную группу составили 47 беременных женщин, у которых диагностированы врожденные пороки развития плода. В группу сравнения включены 49 пациенток, ставших на учет по беременности в 4-й женской консультации г. Гродно и у которых родились дети без аномалий развития. У всех пациенток забиралась кровь из локтевой вены, помещалась в пробирки с гепарином, центрифугировалась, а полученная плазма хранилась в замороженном состоянии до дня проведения анализа. Уровень общего гомоцистеина (tHcy) определялся методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC - high-performance liquid chromatography) на аппарате "Agilent 1100" после восстановления боргидридом. Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием непараметриче-

ской статистики (рассчитывались медиана (Me), 5, 25, 75 и 95 процентиля (5%: 25% и т.д.)). Сравнение групп осуществлялось при помощи критерия Манна-Уитни. Корреляционные связи изучались по методу Спирмена. Доверительный интервал (ДИ) был принят 95%.

Результаты и обсуждение

В таблице 1 представлена клиническая характеристика обследованных женщин.

Как видно из представленных в таблице 1 данных, обе группы беременных существенно не отличались по всем исследованным

параметрам. В основной группе возраст пациенток колебался от 17 до 43 лет, в группе сравнения – от 15 до 42 лет. У подавляющего большинства женщин данная беременность была второй. Менархе наступило в возрасте 13 – 14 лет, начало половой жизни с 18 – 20 лет (основная группа с 16 до 26; группа сравнения с 14 до 22). Среди экстрагенитальной патологии наиболее часто встречались вегетососудистые дистонии и заболевания щитовидной железы.

Таблица 1 Клиническая характеристика обследованных женщин (Me; 25% - 75%)

Показатель	Основная группа, N = 47	Группа сравнения, N = 49	P
Возраст	25 21 – 31	25 23 – 28	> 0,05
Данная беременность	2 1 - 3	2 1 – 3	> 0,05
Количество родов в анамнезе	0 0 – 1	0 0 - 1	> 0,05
Менархе (лет)	13 13 – 14	13 13 - 14	> 0,05
Начало половой жизни (лет)	18 18 – 20	18 17 - 18	> 0,05

Уровень гомоцистеина в зависимости от типа порока развития у плода представлен в таблице 2.

Выявлено, что в крови беременных, у плодов которых диагностированы пороки развития, отмечался значительно более высокий уровень гомоцистеина, чем у пациенток группы сравнения. Он был достоверно выше у женщин, дети которых страдали врожденными пороками сердца, центральной нервной системы и хромосомными аномалиями. Не отмечено существенной разницы в содержании гомоцистеина в плазме беременных, плоды которых имели такие пороки развития, как скелетные дисплазии, аномалии брюшной стенки (омфалоцеле, гастрошизис), поликистоз почек и легких и прочие (в эту подгруппу включены муковисцидоз, крестцово-копчиковые тератомы, атрезии желудочно-кишечного тракта).

Причиной возникновения пороков развития плода может быть прямое тератогенное действие гомоцистеина [11]. Недостаток фолиевой кислоты нарушает процесс реметилирования гомоцистеина, что, по мнению ряда авторов, является причиной возникновения пороков нервной трубки и врожденных аномалий сердца [12]. Недостаточное метилирование приводит к нарушению процессов замыкания нервной трубки [2]. Данный

факт подтверждает наличие метионинсинтазы в тканях эмбриона на ранних стадиях развития. Помимо алиментарного дефицита фолатов причинами гипергомоцистеинемии могут быть нарушения функционирования ферментов, участвующих в метаболизме гомоцистеина. Наиболее изученным примером служит мутация гена метилентетрагидрофолатредуктазы. В данном случае замена в полипептидной цепочке аланина на валин приводит к появлению термолабильных свойств энзима и снижению его активности на 50% [10]. Частота подобной мутации колеблется в разных популяциях, составляя у европейцев около 15%. Гипергомоцистеинемия может быть результатом мутации в гене цистатионин-β-синтазы - ключевого фермента в синтезе цистеина. Эта метаболическая цепочка важна еще и потому, что при конечном распаде цистеина образуется таурин, по своим биологическим эффектам являющийся антагонистом гомоцистеина. Кроме того, таурин является антиоксидантом и стабилизатором клеточных мембран. Помимо прямого тератогенного действия гомоцистеин может нарушать процессы апоптоза [11], взаимодействуя с NMDA-

рецепторами, которые помимо участия в программированной гибели клеток влияют на процесс миграции нейронов при формировании нервной трубки и регулируют потоки ионов Ca^{2+} через мембраны [10]. Полученные нами данные подтверждают роль гомоцистеина в генезе пороков центральной нервной системы и

сердца. Значительно повышен уровень гомоцистеина и при хромосомных аномалиях (в нашем исследовании это были случаи синдрома Дауна и синдрома Клайнфельтера). Возможной причиной хромосомной патологии может быть гипометилирование ДНК.

Таблица 2 Уровень гомоцистеина (мкмоль/л) в крови беременных основной группы и группы сравнения

Уровень гомоцистеина (мкмоль/л)				Р
Тип порока развития	N	Исследуемые группы Ме (25% - 75%)	Группа сравнения Ме (5% - 95%) (N = 49)	
Гидроцефалия	8	48,55 26,32 – 80,44	22,52 3,285 – 52,44	< 0,05
Пороки нервной трубки	2	60,25 48,55 – 71,89	22,52 3,285 – 52,44	< 0,05
Хромосомная патология	6	71,06 20,96 – 109,47	22,52 3,285 – 52,44	< 0,05
Скелетные дисплазии	5	25,24 15,7 – 52,17	22,52 3,285 – 52,44	> 0,05
ВПС	6	38,31 29,54 – 74,62	22,52 3,285 – 52,44	< 0,05
Патология брюшной стенки	8	25,36 16,71 – 39,68	22,52 3,285 – 52,44	> 0,05
Поликистоз почек и легких	7	22,25 10,33 – 35,75	22,52 3,285 – 52,44	> 0,05
Прочие	5	34,62 28,46 – 61,85	22,52 3,285 – 52,44	> 0,05

Ни одна пациентка из основной группы не имела общеизвестных факторов генетического риска. Врожденные аномалии у плода были выявлены при проведении многократных ультразвуковых исследований и после инвазивных методов диагностики (хромосомные аномалии). Возможно, гипергомоцистеинемия может явиться одним из генетических факторов риска, учитывая тесные метаболические пути гомоцистеина и функционирование хромосомного аппарата. Интересной может быть гипотеза, что выявленные метаболические нарушения можно устанавливать на прегравидарном этапе, что позволит оценить как риск акушерских осложнений (в том числе и вероятность формирования врожденных пороков развития у плода), так и качество преемственной подготовки.

Обращает на себя внимание умеренная гипергомоцистеинемия, выявленная у беременных группы сравнения. Только у 28% (ДИ 14 – 42%) беременных этой группы отмечен нормальный уровень гомоцистеина в плазме, а у 33% (ДИ 18 – 48%) этот показатель превышал 30 мкмоль/л. Это может кос-

венно свидетельствовать либо о недостатке фолатов в организме, либо о неадекватной преемственной подготовке. По результатам анкетирования, проведенного среди женщин обеих групп, установлено, что фолиевую кислоту накануне планируемой беременности и в первые 3 месяца наступившей беременности принимали только 11,1% пациенток. О приеме фолиевой кислоты при уже наступившей беременности примерно с 7 – 8 недель беременности сообщили 37,1% женщин, хотя формирование нервной трубки и 4 камерного сердца происходит до 28 дня от момента зачатия и до 8 недель беременности соответственно. Поэтому назначение фолиевой кислоты в этом сроке теряет свой протективный эффект. Наконец, 51,8% женщин не принимали фолиевую кислоту даже в первые 12 недель беременности. Возможно, в этом факте может иметь место определенный резерв для снижения перинатальных потерь. К тому же у 35,1% женщин группы сравнения, имевших умеренную гипергомоцистеинемия, в последующем отмечались гипертензивные расстройства в поздних сроках

беременности. Недостаток поступления фолатов с продуктами питания можно рассматривать как фактор риска возникновения гипергомоцистеинемии. Эта проблема может решаться на государственном уровне. К примеру, в США в 1993 году принято постановление о насыщении злаковых продуктов фолиевой кислотой [12].

Не найдено корреляционных связей между уровнем гомоцистеина и возрастом беременных, паритетом родов, началом менструальной функции и половой жизни у женщин основной группы. В группе сравнения выявлена прямая корреляционная связь содержания гомоцистеина с возрастом пациенток, не выявлено корреляции уровня гомоцистеина с другими изученными показателями, что согласуется с литературными данными [9].

Выводы:

Полученные нами данные подтверждают роль гомоцистеина в генезе пороков развития плода.

Концентрация гомоцистеина в плазме беременных, плоды которых не имели пороков развития, составляет 22,52 (3,285 – 52,44) мкмоль/л.

Определение уровня гомоцистеина должно использоваться в пренатальной диагностике пороков развития центральной нервной системы, сердца и хромосомных аномалий у плода.

Наличие высокого уровня гомоцистеина во втором триместре беременности является показанием для проведения инвазивных методов диагностики пороков развития плода.

Литература

11. Зелинская, Д.И. О состоянии детской инвалидности и реализации федеральной целевой программы "дети-инвалиды" / Д.И. Зелинская // *Российский Педиатрический журнал*. - 2001. - Т.2. - С. 4-7.

12. Макацария, А.Д. Гипергомоцистеинемия и осложнения беременности / А.Д. Макацария, Е.В. Белобородова, С.М. Баймурадова. - Москва. Триада-X, 2005. - 220 с.
13. Митьков, В.В. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике / В.В. Митьков, М.В. Медведев. - Москва. Видар, 1996. - 525 с.
14. Прибушения, О.В. Сравнительная характеристика инвазивных методов пренатальной диагностики генетических аномалий плода: диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. 14.00.01 / О.В. Прибушения. - Минск, 2006. - 116 л.
15. Суханова, Л.П. Динамика перинатальной смертности в акушерских стационарах России / Л.П. Суханова // *Акушерство и гинекология*. - 2005. - №4. - С. 46 - 48.
16. Часнойть, Р.А. Управление системой перинатальных технологий на региональном уровне / Р.А. Часнойть, О.Н. Харкевич, В.А. Лискович. - Гродно, 2000. - 376 с.
17. Шарыкин, А.С. Современные возможности пренатальной диагностики пороков сердца / А.С. Шарыкин // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. - 2003. - №6. - С. 9 - 15.
18. Blumenthal, R. S-adenosylmethionine-dependent methyltransferases: structures and functions / R. Blumenthal // *World Scientific Publishing Company*. - 1999. - P. 393 - 400.
19. Kang, SS. Total homocysteine in plasma and amniotic fluid of pregnant women / SS Kang // *Metabolism*. - 1986. - Vol. 35. - P. 889 - 891.
20. Medina, M. Roles of homocysteine in cell metabolism: old and new functions / M. Medina // *Eur. J. Biochem*. - 2001. - Vol. 286. - P. 3871 - 3882.
21. Rosenquist, TH. Homocysteine induces congenital defects of the heart and neural tube / TH Rosenquist // *Proc. Natl. Acad. US*. - 1996. - Vol. 93. - P. 15227 - 15232.
22. Van Der Put, NMJ. Folate, homocysteine and neural tube defects: an overview / NMJ van der Put // *Exp Biol Med*. - 2001 - Vol. 226(4). - P. 243 - 270.

О.С.Дорожкина

УО «Витебский государственный
ордена Дружбы народов
медицинский университет»

г.Витебск

Клинические проявления и иммунологические сдвиги у детей с острыми пневмониями

Обследовано 58 детей с острыми пневмониями в возрасте до 6 месяцев. Проведен анализ клинико-лабораторных показателей и рентгенологических данных. В клинической картине заболевания выраженная интоксикация и дыхательная недостаточ-

ность преобладали лишь в 50 % случаев. Снижение уровня иммуноглобулина класса А в сыворотке крови наблюдалось у всех пациентов с острыми пневмониями, независимо от преморбидного фона.